

Indikasjoner for kirurgi ved akutt nekrotiserende pancreatitt

Litteraturstudie

Gry Jerijervi

2004

Obligatorisk oppgave

Kull H99

Det Medisinske Fakultet, UiO

ABSTRACT	3
INNLEDNING	4
PRESENTASJON AV PROBLEMSTILLINGEN	4
DEFINISJON AV BEGREPER I PROBLEMSTILLINGEN	4
INCIDENS OG PATOFYSIOLOGI.....	5
METODE OG ARBEIDSFORM.....	6
SØKESTRATEGI	6
<i>Hovedsøk</i>	6
<i>Supplerende søk</i>	8
SELEKSJON AV PUBLIKASJONER.....	8
METODEKRITIKK	9
OPPGAVENS VIDERE INNHOLD	9
RESULTATER.....	10
I) TIDSPUNKT FOR KIRURGI:	10
II) FINNÅLASPIRASJON TIL BAKTERIOLOGI (FNAB):	12
III) INFISERTE NEKROSER:	13
IV) STERILE NEKROSER:	14
V) KIRURGISK METODE:	14
VI) AKUTT GALLESTEINSPANCREATITT, ERCP/ES OG CHOLECYSTECTOMI:	16
DISKUSJON.....	16
DISKUSJON AV RESULTATENE.....	16
KILDEKRITIKK.....	18
KONKLUSJON	18
APPENDIX	20
REFERANSER.....	23

Abstract

Objective: The purpose of this literature review was to find an international consensus on the indications for surgery in acute necrotizing pancreatitis (ANP) and to discuss the current surgical management.

Design: 42 out of 84 publications were selected by specific criteria after literature search in PubMed and The Cochrane Library in August 2004. The publications included reviews, clinical trials, randomized controlled trials and practice guidelines.

Results and discussion : The optimum time for surgery in ANP is during the third or fourth week after the onset of symptoms. Organpreserving techniques with open necrosectomy or debridement are recommended. There is general agreement that clinical sepsis and diagnosed infected necrosis are indications for surgery. There is also agreement that fine needle aspiration for bacteriology is the most reliable method to diagnose infected necrosis when clinical sepsis in ANP. The management of sterile necrosis remains controversial; conservative treatment is recommended in stable patients, whilst there is uncertainty on treatment in septic patients. In gallstone associated acute pancreatitis prophylactic cholecystectomy is recommended in a stable phase.

Conclusions: In this literature review I found that there is a tendency to agreement on some of the issues concerning surgical management of ANP, whilst some of the issues remain controversial. There are few publications on clinical trials in ANP and most of the publications are retrospective. The knowledge in this area is mostly empirical. There is definitely a need for well-designed prospective randomized controlled studies before one can draw exact conclusions.

Innledning

Akutt pancreatitt er en akutt innsettende inflammatorisk prosess i pancreas. Gallestein og alkohol er de to hyppigste kjente årsakene. Ca 15 - 20 % utvikler akutt nekrotiserende pancreatitt (ANP) som er den alvorlige formen (20). ANP har en mortalitet på 10 – 50 % (19). Sykdommens forløp er svært alvorlig, da den gir nekroser i pancreas og omliggende vev.

Nicolas Senn var i 1886 den første til å foreslå at tidlig pancreasreseksjon ville gjøre sjansene for overlevelse større ved ANP (25, 24). I 1889 påsto Reginald Fitz det motsatte. På denne tiden var ANP en diagnose som ble stillet peroperativt eller ved obduksjon, da CT ikke fantes. Mange av de som fikk sin diagnose peroperativt overlevde og dette dannet grunnlaget for at man i første halvdel av 1900-tallet anbefalte tidlig kirurgi. I de senere årene har man fått nye verktøy i diagnostiseringen av ANP og pendelen har blant annet dreiet mot at tidlig kirurgi har vært unødvendig og skadelig (25). I de siste 15 årene har kunnskapen om sykdommens patofysiologi blitt vesentlig bedre, og derfor har også behandlingen endret seg (41).

Presentasjon av problemstillingen

Jeg ønsket å gjøre en litteraturstudie under problemstillingen ” Indikasjoner for kirurgi ved akutt nekrotiserende pancreatitt ”. Hensikten var å gjennomgå litteraturen for å se om det foreligger en grad av internasjonal konsensus for denne behandlingen eller om det er stor grad av motstridende meninger og å diskutere den kirurgiske håndteringen av ANP på bakgrunn av den dokumentasjonen som foreligger pr i dag.

Definisjon av begreper i problemstillingen

Indikasjon defineres som tegn eller omstendighet som fører til utvelgelse for f. eks en bestemt behandling (15). I min problemstilling definerer jeg indikasjoner som hvorfor (hvilke diagnostiske kriterier og funn) og når (tidspunkt i sykdomsforløpet) pasienter skal utvelges til kirurgi.

Kirurgi defineres i problemstillingen som kirurgisk intervensjon i det akutte forløpet av ANP, og de ulike kirurgiske metodene defineres og diskuteres nærmere i teksten. Jeg diskuterer også profylaktisk cholecystectomi ved gallesteinspancreatitt. Problemstillingen omfatter ikke kirurgi som gjøres for sene komplikasjoner i forløpet etter ANP, etter at akutfasen er over.

Akutt nekrotiserende pancreatitt defineres i problemstillingen som den alvorlige formen for pancreatitt. Denne blir både hemorragisk og nekrotiserende i sitt forløp og assosieres med inntil 100 % mortalitet (24).

Incidens og patofysiologi

Incidens av akutt pancreatitt er ca 25 / 100 000 (20).

I en forenklet forklaring av patofysiologien kan man si at både gallestein og alkoholinntak gir økt intraductalt trykk som videre gir ruptur av små pankreassideganger og adgang for pankreasenzymer til lekkasje ut i vevet og aktivering der. Ekskresjon i basis av cellene i stedet for i apex gir også pankreasenzymer ut i vevet. Akutt pankreatitt skyldes autodigestion av pancreaskjertelen der man får en prematur intrapancreatisk aktivering av pancreasenzymene. Spesielt pankreasenzymer og galle/gallesalter i blanding har gitt pancreatitt hos forsøksdyr (20).

Den inflammatoriske prosessen fører til trombose av mikrosirkulasjonen og utvikling av mikroinfarkter. Ved akutt pancreatitt frigjøres et eksudat rikt på proteolytiske enzymer, kininer og andre vasoaktive substanser. Absorpsjon av dette i det systemiske kretsløp gir påvirkning av vev og organer fjernt fra kjertelen. Det er beskrevet betydelig kapillær lekkasje, ikke bare i pancreasområdet, men også i subcutant vev, i peritonealhulen og i lungene. Dette kan føre til betydelig hypovolemi (20).

Det kliniske forløpet ved ANP er slik at sykdommen progredierer i to faser (42). Den første fasen er begrenset til de 2 første ukene og karakteriseres av det systemisk inflammatoriske respons syndromet (SIRS). Frigjøringen av proinflammatoriske mediatorer bidrar til patogenesen ved SIRS med utvikling av svikt i lunger, kretsløp og nyrer. Et viktig poeng i denne fasen er at SIRS kan opptre i fravær av signifikante pancreasnekroser og at SIRS ofte sees i fravær av infeksjon i pancreas.

Infeksjon av pancreasnekrosene utvikler seg i andre fase av sykdommen, vanligvis i andre eller tredje uke etter symptomdebut. Infeksjon i pancreasnekrosene er hovedrisikofaktor for sepsisrelatert multiorgansvikt og den største livstruende komplikasjonen i andre fase av sykdommen. Det er rapportert om infiserte nekroser hos så mange som 40 – 70 % av pas med nekrotiserende pancreatitt (42).

Metode og arbeidsform

Jeg har gjort en litteraturstudie med innledende litteratursøk i juli 2002 og endelig søk i august 2004.

Søkestrategi

Hovedsøk

Hovedsøk ble gjort i PubMed og i The Cochrane Library i august 2004. I Pubmed brukte jeg søkeordene "Acute necrotizing pancreatitis AND surgery" og "acute pancreatitis".

Begrensningene og treffene var som følger:

1) Søkeord: "acute necrotizing pancreatitis AND surgery"

Begrensninger: engelsk språk / 1990 - 2004

Resultat: 262 treff

For å definere søket bedre har jeg gjort ytterligere begrensninger med følgende resultat:

a) Review: 55 treff

b) Clinical trials: 17 treff

c) Randomized Controlled Trials: 7 treff

d) Meta-analysis: 1 treff

e) Practice guidelines: 0 treff

Fordi jeg fikk 0 treff på 1e) gjorde jeg et nytt søk med et bredere søkeord som beskrevet i punkt 2:

2) Søkeord: "acute pancreatitis"

Begrensninger: engelsk språk / publikasjonstype : Practice guidelines

Resultat: 6 treff

I Cochrane søkte jeg med søkeordene "Acute necrotizing pancreatitis AND surgery" med begrensning årene 1990 – 2004, og fikk følgende treff:

The Cochrane Database of Systematic Review:	2 treff
The Cochrane Central Register of Controlled Trials:	8 treff

Supplerende søk

For å sikre at alle relevante artikler ble identifisert ble det også gjort supplerende søk i PubMed med søkeordene "pancreatitis AND intraabdominal pressure" og "pancreatitis AND abdominal compartment syndrome" med begrensningene publikasjonsdato 1990 – 2004 og engelsk språk, dette gav hhv 9 og 12 treff. 2 omhandlet abdominalt compartment syndrom ved akutt pancreatitt (17, 30) og ble derfor ansett som relevante for diskusjonen. De resterende ble ekskludert.

Det også gjort manuelle håndøk etter publikasjoner av sentrale personer i ekspertisen på pancreaskirurgi i oppgitt ved navn av veileder. 2 publikasjoner ble identifisert (22, 24). Ved tilsvarende søk etter norsk relevant litteratur fant jeg ytterligere 1 publikasjon (5).

Seleksjon av publikasjoner

Totalt hadde jeg 79 treff i hovedsøket. Publikasjonene ble vurdert på abstract nivå. I min seleksjon av resultatene la jeg vekt på å identifisere publikasjoner som omhandlet den kirurgiske behandlingen av akutt pancreatitt i et vidt perspektiv. I dette la jeg at publikasjonene skulle omhandle problemstillingene rundt operasjonsindikasjoner, tidspunkt for kirurgi, hva slags inngrep som ble foretatt og på hvilken måte. Publikasjoner som i hovedsak omhandlet intensivmedisinske aspekter, antibiotikabehandling, ernæring og case-studies ble ekskludert. Det gjøres nærmere rede for vurderingen og seleksjonen av disse publikasjonene i Appendix.

Etter gjennomgangen var 37 publikasjoner selektert til å belyse min problemstilling. Herav var 2 RCT (25, 35), 4 andre kliniske studier (8, 10, 16, 28), 29 review-artikler (1-4, 6,7,9,11-14,18,19,21,23,26,27,29,31-34,36-38, 40,42-44) og 2 kliniske retningslinjer (39, 41).

Fra det supplerende søket var resultatet 5 publikasjoner (5, 17, 22, 24, 30) og dette gir totalt 42 publikasjoner for videre vurdering i denne litteraturstudien. Disse ble innhentet og gjennomgått i fulltekst.

Metodekritikk

Det utvalget jeg har gjort av resultatene fra litteratursøket er gjort etter beste skjønn og i best mulig samsvar med de kriteriene for seleksjon som jeg har gjort rede for i det ovenstående. Det er allikevel min subjektive oppfatning av hver publikasjon som ligger til grunn for denne utvelgelsen, og metoden vil derfor ikke være helt etterprøvbar.

En vurdering av artikler på abstract nivå for seleksjon gir også rom for feiltolkning i større grad enn om det gjøres på fulltekst nivå. Jeg anser oppgavens omfang for begrensningsen i så måte og fant ikke rom for å gjennomgå alle artiklene i fulltekst før seleksjonen.

Oppgavens videre innhold

I den videre presentasjonen har jeg valgt å bruke det ene settet med retningslinjer (41) som innfallsvinkel for min videre presentasjon av litteraturen. Bakgrunnen for dette valget er at disse retningslinjene etter min vurdering gir en god inndeling av de kliniske problemstillingene ved ANP og derfor er et godt utgangspunkt for den videre gjennomgangen av de 42 selekterte publikasjonene. Siden jeg ikke har noen klinisk erfaring på dette fagfeltet har jeg brukt retningslinjene til å systematisere den videre litteraturgjennomgangen rundt det jeg mener er de sentrale punktene for den kirurgiske tilnærmingen ved ANP.

I diskusjonsdelen av oppgaven trekkes essensen fra resultatkapittelet ut og diskuteres. Det er også et avsnitt med kildekritikk under diskusjonsdelen, her vil jeg forsøke å si noe om tyngden av evidens basert medisin i den dokumentasjonen som foreligger.

Resultater

Jeg har valgt å systematisere litteraturgjennomgangen etter følgende punkter:

- I) Tidspunkt for kirurgi
- II) Finnålsaspirasjon til bakteriologi (FNAB)
- III) Infiserte nekroser
- IV) Sterile nekroser
- V) Kirurgisk metode
- VI) Akutt gallesteinspancreatitt og endoskopisk intervensjon

I) Tidspunkt for kirurgi:

Retningslinjene utgitt av The International Association of Pancreatology (IAP) anbefaler ikke

tidlig kirurgi innen de første 14 dagene av sykdomsforløpet med mindre det foreligger helt spesielle indikasjoner (41). Rasjonalet for å vente med kirurgien er å tillate nødvendig markering av nekrosene slik at man minsker risikoen for blødning og kirurgirelatert tap av vitalt vev.

Det er kun gjort en prospektiv randomisert studie som sammenlikner tidlig og sen kirurgi (hhv 24 – 48 t og > 12 dager etter symptomdebut), utført i Mexico i 1990 – 1993 (25). Mier et al (25) konkluderer med at det er vanskelig å si om det var den tidlige kirurgien eller den tidlige infeksjonen som gav så høy mortalitet i den tidlige gruppen, men det ser ut som om de mest alvorlige syke pasientene med infiserte pancreasnecroser har nytte av å få kirurgien på et senere tidspunkt. Studien nådde ikke signifikant verdi på forskjellene mellom gruppene, da den ble avbrutt pga høy mortalitet i den tidlige gruppen.

Schrøder et al (35) gjorde i 1984 - 1988 en prospektiv randomisert studie hvor de sammeliknet tidlig pancreasreseksjon med peritoneal lavage. Det viste seg da at til tross for tidlig pancreasreseksjon kunne man ikke forhindre utviklingen av nekroser i området. Denne studien ble også avbrutt da man antok at konservativ behandling var bedre i denne fasen av sykdommen.

Det råder generell enighet i litteraturen om at kirurgi's hovedrolle ved ANP i dag er i form av begrenset intervensjon i en senere fase enn det man antok tidligere på 1900-tallet, hvilket innebærer organpreserverende teknikker med fjerning av nekroser som hovedformål (1, 18, 19, 22, 25, 41, 42). Noen hevder til og med at kirurgi i løpet av de første dagene av forløpet nesten aldri er indisert (18). Det hevdes også at å utsette kirurgisk intervensjon utover 4 uker etter symptomdebut ikke øker sjansen for spontan bedring hos pasienter med persisterende SIRS, og at det optimale tidspunktet for kirurgi derfor er i uke 3 og 4 av forløpet (3, 41).

IAP (41) hevder at det finnes unntak fra regelen om sen kirurgi, men går ikke nærmere inn på hva som er spesifikke indikasjoner for kirurgi i den tidlige fasen. Mier et al (25) foreslår fulminant type pancreatitt, klinisk peritonitt og ikke respons på intensivbehandling som mulige indikasjoner på tidlig kirurgi. Zhang (44) hevder muligheten av at tidlig definitiv drenasje (< 72 t etter symptomdebut) av peritonealhulen kan øke overlevelsen ved ANP, men mangler en randomisert kontrollert studie til å støtte dette.

Det meste av diskusjonen rundt indikasjonene for kirurgi pr dags dato dreier seg om nekroser og ”status of infection”, som de senere avsnittene i dette kapittelet vil vise. Man hevder at de to første ukene av sykdomsforløpet preges av SIRS og at moderne intensivbehandling er den rette behandlingen i sykdommens første fase (42). Det at noen pasienter fortsatt utvikler nyresvikt, multippel organsvikt og dør innen første uke har vært relatert til SIRS, men det finnes publikasjoner som hevder at dette kan ha sin årsak i utvikling av abdominalt compartment syndrom (ACS). Gecelter et al (17) presenterer 3 kasuistikker hvorav 2 utvikler ACS i løpet av de første dagene av sykdomsforløpet og den tredje noe senere i forløpet. Alle gjennomgikk dekomprimerende laparotomi. Hensikten med å presentere disse kasuistikkene hevdes å være å gjøre klinikere oppmerksom på at denne tilstanden forkommer ved ANP og kan være en indikasjon for kirurgi, også på et tidlig stadium. Z’graggen & Gloor (17) går kraftig til motmæle for at dette bør være en operasjonsindikasjon, mens Sarr (17) støtter Gecelters utsagn. Det er ikke skrevet mye om temaet, men Ponette & Wilmer (29) hevder også at dekomprimerende laparotomi er indisert ved intraabdominale trykk (målt ved blæretrykk) over 20 – 25 mm Hg. Pupelis et al (30) har gjort en studie hvor de ser på hvordan økt intraabdominalt trykk påvirker klinisk forløp av ANP, og de fant at økt intraabdominalt trykk var hyppig ved ANP og at trykk >25 mm Hg kunne bli kritisk for forløpet om det ikke ble avlastet.

II) Finnålaspirasjon til bakteriologi (FNAB):

IAP (41) presenterer FNAB som en presis, trygg og reliabel teknikk for å identifisere infiserte nekroser hos septiske pasienter med CT - påviste pancreasnekroser. Flere støtter dette utsagnet (21, 24, 39).

Andre studier har også omtalt FNAB som ”gullstandard” i påvisning av infiserte pancreasnecroser (3, 13, 23). Toouli et al (39) hevder at CT ikke kan avgjøre om nekrosene er sterile eller infiserte. Noen pasienter kan ha radiologiske påviste infiserte nekroser ved emfysematøs pancreas eller ekstraluminal gass, men de aller fleste behøver FNAB for å påvise infeksjon (11, 24). FNAB vil også confirmere infeksjonen hvis man har en pasient med

septisk bilde som ved CT har påvist gass i nekrosene (36). Om SIRS vedvarer utover 7 – 10 dager og pasientens tilstand forverres, bør man også gjøre FNAB (5, 31, 34, 40).

Ihse et al (22) går ikke inn for FNAB som diagnostisk metode. Dette begrunnes med at indikasjonene for kirurgi baseres på kliniske kriterier. Når pasienten utvikler tegn til sepsis og progredierende organsvikt til tross for optimal intensivbehandling i tillegg til avgrensede forandringer i pancreasområdet påvist ved CT, foreligger operasjonsindikasjon. Clancy & Ashley (11) sier imidlertid at både infiserte og sterile pancreasnecroser kan assosieres med leukocytose og feber, og at klinikken derfor er vanskelig å styre etter alene. Dette støttes av Slavin et al (36), som sier at de kliniske indikatorene for sepsis med pyrexia, hypotensjon, takycardi og leukocytose opptrer hos pasienter med ANP uavhengig av infeksjon.

III) Infiserte nekroser:

IAP (41) hevder at pasienter med klinisk sepsis og infiserte pancreasnekroser har indikasjon for kirurgi, da mortaliteten hos disse pasientene er opptil 100% hvis de ikke opereres (21, 39, 41).

Mange forfattere hevder at infiserte nekroser ved septisk klinisk bilde er en klar indikasjon for kirurgi (3, 4, 7-9, 11-13, 18, 19, 23, 31, 36, 42), og at disse pasientene ikke vil overleve uten kirurgisk intervensjon (1). De fleste sier også at den kirurgiske intervensjonen ved påviste nekroser skal skje så raskt som mulig etter påvisning av infeksjon (1, 3, 4, 8, 29, 36, 43). Connor & Neoptolemos (12) og De Waele et al (14) sier at det i de senere årene har kommet noen få publikasjoner som sår tvil om hvorvidt alle med infiserte nekroser trenger kirurgisk intervensjon. Man må imidlertid være oppmerksom på at disse data er på grunnlag av noen få pasienter og at risikoen for en seleksjon av en subgruppe med mindre alvorlig sykdom er tilstede (14). Det hevdes videre at de fleste kirurger på basis av den dokumentasjon som i dag foreligger ikke vil finne overbevisning stor nok til å gjennomføre en randomisert kontrollert studie på om infiserte nekroser kan behandles konservativt(12).

IV) Sterile nekroser:

IAP (41) hevder at sterile nekroser som hovedregel skal behandles konservativt.

Litteraturen forøvrig støtter også dette synspunktet (3, 7, 9, 12, 32, 39, 42). Bradley (7) hevder at kirurgisk behandling av sterile nekroser kan gi iatrogen infeksjon og dermed gjøre større skade enn nytte. Dette støttes av Werner et al (42). Bradley (7) henviser også til en studie som ikke viser noen større overlevelse ved kirurgisk debridement enn ved støttende behandling. Buchler & Reber (9) sier at de fleste med sterile nekroser responderer på konservativ behandling. Konservativ behandling av sterile nekroser er assosiert med lav mortalitet, nede i 2 – 11 % (3). Klinikerne har etter hvert blitt mer komfortable med å behandle stabile pasienter konservativt, og mange sentre har adoptert en økende konservativ holdning (11).

I fravær av kontrollerte studier for sammenlikning av kirurgi vs konservativ behandling ved sterile nekroser, må retningslinjer på dette området følges med fleksibilitet (3). Nytte av kirurgi hos pasienter med multiorgansvikt og sterile nekroser er ikke utprøvd (1), men dette scenariet anses likevel ofte som indikasjon for kirurgi (1, 3, 9, 11, 12, 19, 41).

V) Kirurgisk metode:

Organpreserverende tilnærming med necrosectomi eller debridement er den anbefalte kirurgiske behandlingen hevder IAP (41). Dette støttes av litteraturen forøvrig (1, 7-9, 11, 18, 22, 39, 40, 42).

Tre teknikker som alle innebærer åpen kirurgisk debridement eller necrosectomi kombinert med et postoperativt regime som sikrer videre evakuering av debris og eksudat har sammenliknbare resultater (41). Det er ikke gjort en prospektiv sammenlikning av disse tre metodene (41). To av metodene er imidlertid evaluert retrospektivt (16, 28). Valget av

kirurgisk teknikk kan derfor tas ut fra den lokale kompetanse på de aktuelle teknikker (41, 42). I en publisasjon fra 2003 sier Bassi et al (2) at en fleksibel tilnærming til hver pasient mht kirurgisk teknikk kan hevdes å være ”gullstandard” i denne behandlingen.

Ikke-kirurgiske metoder som percutane teknikker for drenasje har blitt introdusert, men dette må foreløpig sees som mindre veletablerte teknikker for behandling av pancreasnekroser (3, 42). Reber (32) hevder at det ikke er noe rom for endoskopisk eller transcutan drenasje av det infiserte nekrotiske vevet, da substansen på dette er for tykk. Carter et al (10) hevder at percutane teknikker har mislykkes i det lange løp som et resultat av at de ikke oppnår adekvat fjerning av nekrotisk materiale, og at pasientene derfor ofte må reopereres. Dette støttes av Lillemoe & Yeo (24) som sier at percutan drenasje av infiserte pancreasnecroser ikke er indisert, men at laparotomi skal utføres.

Ihse et al (22) hevder at abscesser og infiserte væskeansamlinger, i motsetning til infiserte nekroser, kan dreneres percutant. Dette støttes av Toouli et al (39). Dette er imidlertid senere komplikasjoner til ANP og ikke assosiert med samme fase av alvorlig sykdom som nekroser er (39). Bjerkeseth (5) hevder at percutan drenasje med skylling er et godt alternativ til åpen kirurgi ved infiserte nekroser/ væskeansamlinger/ abscesser.

Carter et al (10) har gjort en klinisk studie hvor de har prøvd ut endoskopisk percutan teknikk for necrosectomi med påfølgende postoperativ lavage. Fordelen med denne teknikken kontra tidligere percutane drenasjemetoder er at man her visuelt kan fjerne nekrotisk materiale og videre etablere postoperativ lavage gjennom en kanal av større kaliber (12). Et kortere sykehusopphold vil også ha stor økonomisk betydning, da pasienter på intensivavdeling med ANP konsumerer enorme ressurser (27). Det er dog kun 10 pasienter i Carters studie som har fått utført primærdebridement endoskopisk og man må gjøre større studier for å evaluere teknikken (10). Laparoskopisk tilnærming til necrosectomi er ikke standard prosedyre, men trenger videre utprøving (6).

VI) Akutt gallesteinspancreatitt, ERCP/ES og cholecystectomi:

IAP (41) hevder at ved gallesteinspancreatitt bør cholecystectomi utføres så snart som mulig. Ideelt sett under samme sykehusopphold ved mild pancreatitt, og så snart det kliniske bildet tillater det hos de med alvorlig form (33, 37, 41). Dette støttes av Toouli et al (39) som sier at ingen pasienter med gallesteinspancreatitt bør utskrives uten definitiv behandling for gallestein. Hvis kirurgi innebærer for høy risiko for pasienten pga alder eller andre sykkelig tilstander, kan elektiv profylaktisk endoskopisk sphinkterotomi være et godt alternativ (33, 37, 39, 41).

Tidlig ERCP / ES er indisert ved gallesteinsassosiert ANP når det samtidig foreligger obstruktiv ikterus og / eller akutt cholangitt (33, 37, 41). Tidlig ERCP / ES ved akutt gallesteinspancreatitt er fortsatt kontroversielt når det ikke forekommer samtidig obstruktiv ikterus eller akutt cholangitt (33, 41)

Diskusjon

Diskusjon av resultatene

Det råder generell enighet om at kirurgiens hovedrolle ved ANP er i en senere fase enn det man praktiserte for noen tiår siden. Det optimale tidspunktet for kirurgisk intervensjon er i 3. eller 4. uke av sykdomsforløpet. Da er risikoen for komplikasjoner i form av blødning og reseksjon av viabelt vev minst.

Videre er det stort sett enighet om at noen utvalgte pasienter kan ha nytte av tidlig kirurgisk intervensjon. Det må da foreligge helt spesielle indikasjoner for kirurgi, som f.eks. fulminant stormende forløp som kulminerer til tross for maksimal intensivbehandling. Om pasienten utvikler nyresvikt eller svikt i andre organsystemer som ikke lar seg håndtere med støttende behandling, kan ACS være årsaken til dette. ACS kan avlastes med dekomprimerende

laparotomi også på et tidlig tidspunkt. Det er få publikasjoner på dette temaet og derfor vanskelig å si om man kan anse ACS som en god indikasjon for dekomprimerende kirurgi. Det viktigste poenget her er at det intraabdominale trykket enkelt kan overvåkes ved å måle blæretrykk. Før man trekker konklusjoner mht om ACS er en operasjonsindikasjon bør man etter min mening gjøre større registreringer av det intraabdominale trykket hos disse pasientene og se hvordan trykket korrelerer med det kliniske bildet.

For å diagnostisere infiserte nekroser ser det ut til å være tilnærmet konsensus om at FNAB er den mest reliable metoden og at FNAB bør utføres hos pasienter med septisk bilde. Gass i nekrosene påvist ved CT indikerer infiserte nekroser, men det er usikkert hvor pålitelig denne metoden er for å påvise infiserte nekroser. Ved min litteraturgjennomgang er Ihse et al (22) den eneste opponenteren jeg har identifisert mot denne opinionen. Han har dessverre ikke oppgitt nøyaktige referanser på hva han støtter sine argumenter mot å bruke FNAB som diagnostisk verktøy på. Basert på litteraturgjennomgangen ser jeg det derfor som obligatorisk å utføre FNAB på pasienter med septisk bilde fordi dette vil lette seleksjonen av pasienter til kirurgisk behandling.

Det neste sentrale punktet i problemstillingene rundt indikasjonene for kirurgisk intervensjon ved ANP støtter seg nettopp på utfallet av FNAB. Litteraturen er relativt entydig på at klinisk septisk bilde og diagnostiserte infiserte nekroser er indikasjon for kirurgisk intervensjon så raskt som mulig.

Spørsmålet om kirurgis intervensjon er indisert ved sterile nekroser forblir kontroversielt. Det er økende enighet om å fortsette konservativ behandling lengst mulig ved sterile nekroser og de fleste pasientene overlever med denne behandlingen. Om sykdomsforløpet kulminerer og pasienten får multiorgansvikt er dette av mange sett på som en indikasjon for kirurgi. Noen av disse pasientene har kanskje ingen sjanse til å overleve uansett behandling.

Organpreserverende teknikker med åpen necrosectomi eller debridement og et postoperativt regime som sikrer evakuering av ytterligere debris og eksudat er den anbefalte kirurgiske behandlingen av infiserte pancreasnecroser. Også her er det stort sett enighet i litteraturen. Percutane teknikker ansees ikke å være en veletablert tilnærming til pancreasnekroser, men kan være til anvendelse for abscesser og infiserte væskeansamlinger. Det er derfor viktig å definere infiserte nekroser og abscesser / pseudocyster fra hverandre, og denne definisjonen kommer ikke tydelig frem i Bjerkeseths (5) artikkel når han hevder at percutan drenasje med skylling er et godt alternativ til åpen kirurgi ved infiserte nekroser/ væskeansamlinger/ abscesser. Laparoskopiske teknikker for necrosectomi er under evaluering.

Ved gallesteinassosiert ANP anbefales profylaktisk cholecystectomi så snart den kliniske situasjonen tillater det, og profylaktisk ES er et godt alternativ for eldre, svake pasienter. ERCP/ ES i det akutte forløpet av pancreatitt bør utføres så tidlig som mulig hos pasienter med ANP og samtidig obstruktiv ikterus eller cholangitt.

Kildekritikk

Det er publisert få kliniske studier på dette temaet og mye av den publiserte litteraturen er retrospektiv gjennomgang av pasientdata. Kunnskapen på området er derfor i stor grad erfaringsbasert og ikke dokumentert ved vitenskapelige utprøvde metoder. Med så lite grunnlag av primærressurser i form av kliniske kontrollerte studier er det ikke holdepunkter for å hevde at det er stor grad av evidens for noen av påstandene i sekundærressursene.

Konklusjon

Hensikten med denne litteraturstudien var å se om det er en relativ internasjonal konsensus i litteraturen eller om det er stor grad av motstridende meninger og videre å diskutere den kirurgiske håndteringen ved ANP på bakgrunn av den dokumentasjonen som foreligger.

Jeg synes det er stor grad av enighet om de sentrale problemstillingene ved den kirurgiske håndteringen av ANP i de publikasjonene som er gjennomgått, men at dokumentasjonen for denne enigheten i form av evidence based medicine er tynn. Behovet for prospektive randomiserte kontrollerte studier av en viss størrelse er absolutt nødvendig før man kan trekke noen endelige konklusjoner og resultatene av denne litteraturstudien må sees i lys av dette.

Appendix

Totalt hadde jeg 79 treff. De 10 treffene i The Cochrane Library var sammenfallende med treffene i PubMed.

1a) Reviews:

Av de 55 treffene under 1a) var det 26 som i gjennomgangen ikke svarte til kravene og derfor ikke ble selektert. Av disse omhandlet

1 rekombinant FVIIa,

3 antibiotikabehandling,

1 soppinfeksjon,

1 pancreatitt hos gravide,

1 epidemiologi, patofysiologi og diagnostikk ved gallesteinspancreatitt,

1 MR-fremstilling av gallegangen etter pancreatitt,

2 pancreatitt hos barn

1 sykepleieaspekter

2 casereports

2 blødning fra pseudocyste / behandling av pseudocyster

1 ascites

1 pancreasabscess

1 genomisk determinant for mortalitet ved ANP

1 farmakologisk tilnærming

2 medisnske aspekter

1 predisponerende faktorer for ANP

1 ikke review, men et klinisk forsøk

2 mangler abstract

1 ikke mulig å få tak i

Dette gav 29 selekterte publikasjoner som belyser min problemstilling (1-4, 6,7,9,11-14,18,19,21,23,26,27,29,31-34,36-38, 40,42-44).

1b) Clinical Trials og 1c) RCT:

Under 1b) og c) viste det seg etter gjennomgang av resultatene at av de 7 RCT var det 2 som omhandlet kirurgisk tilnærming (25, 35). De resterende 5 tok for seg antibiotikabehandling og ernæring og ble derfor ekskludert. Av de 10 resterende under 1b) ”clinical trials” var det 2 publikasjoner om proteaseinhibisjon, 1 om phospholipase A2, 1 om sekretinstimulert MRCP etter pancreatitt og 1 om prognostiske faktorer for sekundær pancreas infeksjon. 1 artikkel var ikke mulig å få tak i. De siste 4 belyste problemstillingen og ble derfor selektert (8, 10, 16, 28).

1d) Meta-analysis:

Den ene meta-analysen i 1d) dreier seg om protease inhibitor og belyser ikke min problemstilling.

2) Practice guidelines:

Ved gjennomgangen av resultatene i punkt 2) satt jeg de samme kravene for seleksjon som ovenfor med et tilleggskrav om at flere land skulle være representert i den gruppen som har publisert retningslinjene. Dette for å oppfylle målsettingen om å se etter internasjonal konsensus. Nasjonale retningslinjer ble ekskludert. Av de 6 treffene under punkt 2) var det 2

referanser som passet til mine betingelser for seleksjon (39, 41). De 4 andre var 1 med kun japanske forfattere, 1 som omhandlet ernæring ved akutt pancreatitt, 1 med britiske retningslinjer (som også kun omhandlet den medisinske behandlingen av sykdommen) og 1 uten navngitte forfattere utgitt av en pasientforening.

Referanser

1. Baron TH, Morgan DE. Acute necrotizing pancreatitis. *N Engl J Med* 1999; 340: 1412-7.
2. Bassi C, Butturini G, Falconi M et al. Outcome of open necrosectomy in acute pancreatitis. *Pancreatology* 2003; 3: 128-32.
3. Beger HG, Isenmann R. Acute pancreatitis: who needs an operation? *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2002; 9: 436-42.
4. Beger HG, Isenmann R. Surgical management of necrotizing pancreatitis. *Surg Clin North Am* 1999; 79: 783-800.
5. Bjerkeset T, Edna TH, Skreden K et al. Treatment of acute pancreatitis. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2002; 122: 1180-3.
6. Borie F, Fingerhut A, Millat B. Acute biliary pancreatitis, endoscopy, and laparoscopy. *Surg Endosc* 2003; 17: 1175-80.
7. Bradley EL 3rd. Operative vs. Nonoperative therapy in necrotizing pancreatitis. *Digestion* 1999; 60 (Suppl 1): 19-21.
8. Buchler MW, Gloor B, Muller CA et al. Acute necrotizing pancreatitis: treatment strategy according to the status of infection. *Ann Surg* 2000; 232: 619-26.
9. Buchler P, Reber HA. Surgical approach in patients with acute pancreatitis. Is infected or sterile necrosis an indication--in whom should this be done, when, and why? *Gastroenterol Clin North Am* 1999; 28: 661-71.
10. Carter CR, McKay CJ, Imrie CW. Percutaneous necrosectomy and sinus tract endoscopy in the management of infected pancreatic necrosis: an initial experience. *Ann Surg* 2000; 232: 175-80.

11. Clancy TE, Ashley SW. Current management of necrotizing pancreatitis. *Adv Surg* 2002; 36: 103-21.
12. Connor S, Neoptolemos JP. Surgery for pancreatic necrosis "Whom, When and What". *World J Gastroenterol* 2004; 10: 1697-1698
13. Cuschieri A. Pancreatic necrosis: pathogenesis and endoscopic management. *Semin Laparosc Surg* 2002; 9: 54-63.
14. De Waele J, Vogelaers D, Decruyenaere J et al. Infectious complications of acute pancreatitis. *Acta Clin Belg* 2004; 59: 90-6.
15. Dorlands Illustrated Medical Dictionary. WB Saunders Company 1994
16. Fernandez-del Castillo C, Rattner DW, Makary MA et al. Debridement and closed packing for the treatment of necrotizing pancreatitis. *Ann Surg* 1998; 228: 676-84.
17. Gecelter G, Fahoum B, Gardezi S et al. Abdominal compartment syndrome in severe acute pancreatitis: an indication for a decompressing laparotomy? *Dig Surg* 2002; 19: 402-4; discussion 404-5.
18. Gloor B, Uhl W, Muller CA et al. The role of surgery in the management of acute pancreatitis. *Can J Gastroenterol* 2000; 14 (Suppl D): 136D-140D.
19. Gloor B, Uhl W, Buchler MW. Changing concepts in the surgical management of acute pancreatitis. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 1999; 13: 303-15.
20. Hald T and Flemming S (eds): *Kirurgisk Kompendium Bind 2*, 2.utg 1996. Nyt Nordisk Forlag Arnold Busck A/S 1996.
21. Hartwig W, Werner J, Uhl W et al. Management of infection in acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2002; 9: 423-8.
22. Ihse I, Andersson R, Blind J et al. Guidelines for management of patients with acute pancreatitis. *Lakartidningen* 2000; 97: 2216-8, 2221-3.
23. Isenmann R, Beger HG. Natural history of acute pancreatitis and the role of infection. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 1999; 13: 291-301.

24. Lillemoe KD, Yeo CJ. Management of complications of pancreatitis. *Curr Probl Surg* 1998; 35: 1-98.
25. Mier J, Leon EL, Castillo A et al. Early versus late necrosectomy in severe necrotizing pancreatitis. *Am J Surg* 1997; 173: 71-5.
26. Nieuwenhuijs VB, Besselink MG, van Minnen LP et al. Surgical management of acute necrotizing pancreatitis: a 13-year experience and a systematic review. *Scand J Gastroenterol Suppl* 2003; 38 (Suppl 239): 111-6.
27. Pamoukian VN, Gagner M. Laparoscopic necrosectomy for acute necrotizing pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2001; 8: 221-3.
28. Piotrowski Z, Tolwinski W. Surgical treatment of severe necrotizing pancreatitis by the method of "open abdomen"--early and long-term results. *Przegl Lek* 2000; 57 (Suppl 5): 45-9.
29. Ponette J Wilmer A. Update on the management of acute severe pancreatitis. *Acta Clin Belg* 2001; 56: 135-45.
30. Pupelis G, Austrums E, Snippe K et al. Clinical significance of increased intraabdominal pressure in severe acute pancreatitis. *Acta Chir Belg* 2002; 102: 71-4.
31. Rau B, Uhl W, Buchler MW et al. Surgical treatment of infected necrosis. *World J Surg* 1997; 21: 155-61.
32. Reber HA. Surgery for acute and chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2002; 56 (6 Suppl): S246-8.
33. Schirmer B. Timing of and indications for biliary tract surgery in acute necrotizing pancreatitis. *J Gastrointest Surg* 2001; 5: 229-31.
34. Schoenberg MH, Rau B, Beger HG. New approaches in surgical management of severe acute pancreatitis. *Digestion* 1999; 60 (Suppl 1): 22-6.
35. Schroder T, Sainio V, Kivisaari L et al. Pancreatic resection versus peritoneal lavage in acute necrotizing pancreatitis. A prospective randomized trial. *Ann Surg* 1991; 214: 663-6.

36. Slavin J, Ghaneh P, Sutton R et al. Management of necrotizing pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2001; 7: 476-81.
37. SSAT, AGE, ASGE Consensus Panel. Management of the biliary tract in acute necrotizing pancreatitis. *J Gastrointest Surg* 2001; 5: 221-2.
38. Stanten R, Frey CF. Comprehensive management of acute necrotizing pancreatitis and pancreatic abscess. *Arch Surg* 1990; 125: 1269-74; discussion 1274-5.
39. Toouli J, Brooke-Smith M, Bassi C et al. Guidelines for the management of acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17 (Suppl) S15-39.
40. Tsiotos GG, Sarr MG. Management of fluid collections and necrosis in acute pancreatitis. *Curr Gastroenterol Rep* 1999; 1: 139-44.
41. Uhl W, Warshaw A, Imrie C et al. IAP Guidelines for the Surgical Management of Acute Pancreatitis. *Pancreatology* 2002; 2: 565-73.
42. Werner J, Uhl W, Hartwig W et al. Modern phase-specific management of acute pancreatitis. *Dig Dis* 2003; 21: 38-45.
43. Wyncoll DL. The management of severe acute necrotising pancreatitis: an evidence-based review of the literature. *Intensive Care Med* 1999; 25: 146-56.
44. Zhang WZ. Early definitive surgery in the management of severe acute pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2003; 2: 496-9.